

蛋白激酶 C 信号通路与沙库巴曲缬沙坦抗心律失常的关系

章 春

重庆市合川区人民医院心内科 重庆合川

【摘要】心力衰竭是所有心血管疾病的晚期阶段，而心衰患者发生猝死的主要死因是恶性心律失常。沙库巴曲缬沙坦在较多的临床试验中证实能降低心衰患者室性心律失常的发生，减少住院率。蛋白激酶 C 作为一种信号通路，其激活后可能减少心肌细胞 GJ 偶联，增大心肌复极离散度，从而导致心律失常的发生。本文就蛋白激酶 C 与沙库巴曲缬沙坦抗心律失常的关系做一综述。

【关键词】蛋白激酶 C 信号通路、沙库巴曲缬沙坦、心律失常

【收稿日期】2022 年 10 月 10 日 **【出刊日期】**2022 年 12 月 29 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20220487

Relationship Between Protein Kinase C signaling pathway and antiarrhythmic effect of Sacubitril/Valsartan

Chun Zhang

Department of Cardiology, people's Hospital of Hechuan district, Chongqing, HeChuan, Chongqing, China

【Abstract】 Heart failure is the end-stage manifestation of all cardiovascular diseases. The main cause of sudden death in patients with heart failure is malignant Arrhythmia. Shakubitril/valsartan has been shown in numerous clinical trials to reduce the incidence of ventricular arrhythmias and hospital admissions in patients with heart failure. Protein kinase C as a signaling pathway, may reduce GJ coupling in cardiomyocytes and increase dispersion of repolarization, leading to Arrhythmias. This article reviews the relationship between Protein Kinase C and antiarrhythmic effect of Shakubatril/valsartan.

【Keywords】 Protein Kinase C signaling pathway; Sacubitril/ valsartan; Cardiac Dysrhythmia

随着经济的发展和人民生活水平的提高、生活方式的改变，我国心血管疾病发病人数在不断的上升，心血管疾病的死亡率高，且据调研已经是我国城镇居民死亡的主要疾病之一。心力衰竭是各种心血管疾病的严重和晚期阶段，其常合并有心律失常和心源性猝死的发生。心源性猝死（Sudden cardiac death, SCD）是慢性心力衰竭（Chronic heart failure, CHF）患者死亡的主要原因之一，虽然心力衰竭在药物及器械治疗方面取得了较大的进展，但其死亡率仍较高，而心源性猝死人数占慢性心力衰竭所致总数的 1/3^[1]。而心力衰竭患者发生猝死的主要原因是恶性心律失常，如室性心动过速、心室颤动等。而沙库巴曲缬沙坦为一种血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂（Angiotensin receptor neprilysin inhibitors, ARNI），其在较多的临床试验中证实能降低心衰患者 SCD 的发生，延长生存预期，减少住院率。蛋白激酶 C 作为一种信号通路，其激活后可能减少心肌细胞 GJ 偶联，增大心肌复极离散度，从

而导致心律失常的发生^[2-4]。本文就蛋白激酶 C 与沙库巴曲缬沙坦抗心律失常的关系做一综述。

1 沙库巴曲缬沙坦的药理作用及机制

沙库巴曲缬沙坦是由脑啡肽酶抑制剂 AHU377 和 ARB 缬沙坦以 1:1 合成的复合物，可同时作用心衰的两种途径：一是阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活，二是阻断利钠肽系统的正效应^[5]。利钠肽通过与其受体 A 结合，通过环磷酸鸟苷/蛋白激酶 G 信号通路介导下的各级反应，特别是抑制肾素及醛固酮的分泌、扩张血管、利尿排钠、抗心肌纤维化等作用，从而逆转心室重塑，改善心血管患者的预后。缬沙坦作为 ARB 类药物，其通过阻断血管紧张素 II (Ang II) I 型受体，抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统可以针对性的反馈压力感受性系统，从而降低交感神经系统兴奋性，从而发挥降压、抗纤维化、逆转心室重塑等作用。

沙库巴曲的活性产物主要为 LBQ657，其通过抑制脑啡肽酶的降解，增加循环中利钠肽水平，当利钠肽

与其受体 A 和 B 结合是,上调细胞内环磷酸鸟苷 (cGMP) 及其效应分子蛋白激酶 G, 抑制 RAAS 剂交感神经系统的激活, 这对于帮助患者促进那排泄, 降低心脏炎症反应, 达到抗心肌纤维化的目标, 并实现逆转心室重构有重要价值^[6-7]。而缬沙则通过选择性阻断血管紧张素 II 1 型受体实现对 RAAS 抑制, 有助于促使体内缓激肽水平的上升, 并加强了对心脏的保护^[8]。

2 心律失常与蛋白激酶 C 的关系

蛋白激酶 C (Protein kinase C, PKC) 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 它是重要的细胞内信号分子, 它可以参与血管平滑肌细胞的增殖与分化、动脉粥样硬化的发生以及心室重构的形成等多种途径, 它可以被炎症因子、脂多糖等激活^[9], 它的激活可引发底物蛋白质磷酸化、细胞内钙稳态、离子通道及受体信息传递等一系列变化。基质金属蛋白酶-9 在心室重构的过程中发挥了重要作用, 而蛋白激酶 C 信号通路的激活可引起基质金属蛋白酶-9 表达增加, 基质金属蛋白酶-9 的增加会致胶原蛋白沉着增加, 从而参与心室重构的发生, 而心脏在发生心室重构的同时心肌细胞内电生理特性亦发生肿大重构, 主要表现为跨室壁复极离散度增加、复极化过程延长以及 QT 时间延长, 其与室性心律失常的发生有较大关系; 同时 PKC 的激活会导致 L 型及 T 型钙离子通道被过表达, 有研究表明^[10-11]L 型钙离子通道的激活可致复极化过程延长而致动作电位时程延长, 在心肌细胞内出现动作电位时程延长和跨室壁复极离散度增加, 心脏就极易出现多形性室性心律失常的发生, 而跨室壁复极离散度增加又可使室性心律失常发生透壁折返而持续存在^[12], 这与心室重构、室性心律失常的发生亦有较大关系^[13-14]。

也有许多的研究表明, 心肌缝隙连接 (gap junction, GJ) 在心律失常中发挥重要作用^[15], 而心肌细胞缝隙连接偶联程度与心脏的跨室壁复极离散度 (transmural dispersion of repolarization, TDR) 密切相关^[16], GJ 失偶联将增大心脏跨室壁复极离散度, 有专家调研, 离散度的增大则是导致室性心律失常的重要原因 Langenickel 等^[17]设计了双盲交叉调研, 对健康男性进行了临床分析, 比较沙库巴曲缬沙坦组与安慰剂组用药前后 QT 间期的变化, 研究结果显示该药物不会增加患者心律失常的风险, 其侧面推断该药可具备抗心律失常的作用。也有实验将健康新西兰大白兔取出心脏制作心肌组织块灌注模型, 给予灌注蛋白激酶 C 激动剂-PMA, 观察程序刺激诱发的心律失常, 观察 QT 间期, Tp-e/QT 比值, 实验证据表明, 使用 PMA 可明

显缩短正常兔心室肌 QT 间期, 增大 Tp-e/QT 比值, 从而使心肌缝隙连接失偶联, 增加室速的诱发率^[18]。连接蛋白 (connexin, CX) 43 是动物体内重要的心肌电偶联蛋白, 它的功能受磷酸化的调节而影响心肌缝隙连接的开放, 其功效之一在于对细胞间电信号的传导调节, 因此 Cx43 的磷酸化状态是反应心肌缝隙连接功能的指标, Cx43 磷酸化的改变将引起缝隙连接通讯功能的失调, 进而增大心律失常的发生, Lampe 等^[19]发现蛋白激酶 C 激动剂-PMA 通过激活 PKC 能引起 Cx43S368 位点磷酸化, 进而减少心肌缝隙连接的偶联, 以发挥心律失常的作用。因此, 从上述较多的实验证据发现蛋白激酶 C 信号通路在发挥心律失常方面有重要的作用。

3 沙库巴曲缬沙坦抗心律失常的机制

心力衰竭则是心血管疾病患者的末期阶段, 而心衰患者, 尤其是射血分数下降型心衰患者极易出现致命性室性心律失常, 其发生心源性猝死的风险极高。心衰患者出现心律失常的病理生理机制包括心肌纤维化致瘢痕形成、电生理变化包括钙稳态、复极失调及缝隙连接失偶联以及 RASS 系统的激活等。在心衰的药物治疗中, 沙库巴曲缬沙坦作为一种血管紧张素 II 受体拮抗剂, 是与脑啡肽酶抑制剂所合成下的产物, 其在心衰的治疗中有重要地位。PARADIGM 研究表明, 通过应用沙库巴曲缬沙坦, 较 ACEI/ARB 可进一步降低患者由于心血管疾病的死亡率, 也在一定程度上降低了患者由于心衰引起的再入院。在降低病死率的原因分析上, 抓哟是由于控制了 SCD 的发生, 因此, 提示沙库巴曲缬沙坦可降低心衰 SCD 的发生^[20], 有研究发现, Sarrias 等^[21]发生沙库巴曲缬沙坦可通过抑制心肌纤维化, 减轻室壁的拉伸, 最终防止心律失常事件, 同时 Martens 等^[22]和 De Diego 等^[23]在沙库巴曲缬沙坦治疗的射血分数下降型心衰患者中发现, 是室性期前收缩、室性心动过速或心室颤动一级非持续性室性心动过速的发生次数显著减少, 且植入型转律型除颤器放电次数下降, 这均提示沙库巴曲缬沙坦的应用有助于实现抗心律失常的效果。

目前对沙库巴曲缬沙坦抗心律失常的机制研究相对较少, Li-Wei 等^[24]用动物实验提示 LCA696 抗心律失常机制的分析中, 认为这一疾病的治疗与改善心室重构有关, 该实验是以兔子建立模型, 设立心衰、LCZ696 组合对照组, 结果发现相对于对照组及 LCZ696 组, 心衰组未加入 LCZ696 的兔子模型组起心房、心室有效不应期延长及钙通道蛋白改变, 由此推

断未加入 LCZ696 组心衰兔子更易发生心律失常,因此推断 LCZ696 可改善心律失常的发生。也有研究^[25-26]通过建立应激性心肌病鼠模型来探索研究沙库巴曲缬沙坦在抗心律失常中所具备的条件和机制,研究结果显示:沙库巴曲缬沙坦可降低应激性心肌病鼠的易感性、减弱心尖部纤维化,降低致心律失常肌浆网 Ca²⁺ 泄漏,降低 TGF- β 1/Smad 的表达,而 TGF- β 1/Smad 的表达减少与脑钠肽激活环磷酸鸟苷 (cGMP) /环磷酸鸟苷依赖的蛋白激酶信号通路发挥作用的,故由此可推断,蛋白激酶信号通路在沙库巴曲缬沙坦抗心律失常方面发挥了一定的作用。而蛋白激酶 C 作为发生心律失常的重要信号通路,是否在沙库巴曲缬沙坦抗心律失常的机制中发挥重要作用需更多的研究证实,这也为我们研究沙库巴曲缬沙坦抗心律失常的作用机制提供了一定的思考方向。

参考文献

- [1] Keith A, Flack MW. The auriculo-ventricular bundle of the human heart. 1906. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004;9: 400-409
- [2] 全小庆, 张存泰. 抗心律失常肽对兔长 QT 综合征模型室性心律失常的影响 1-J3. *临床心血管病杂志*, 2008, 24(1): 51—54.
- [3] Dhein S, Krusemann K, Schaefer T. Effects of the gap junction uncoupler palmitoleic acid on the activation and repolarization wavefronts in isolated rabbit hearts [J]. *Br J Pharma—c01*. 1999, 128(7): 1375—1384.
- [4] LAMPE P D, TENBROEK E M, BURT J M, et al. Phosphorylation of connexin43 on serine368 by protein kinase C regulates gap junctional communication [J]. *J Cell Biol*, 2000, 26: 1503-1512.
- [5] Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition [J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1115-1124
- [6] Campbell Dj. Long-term neprilysin inhibition-implication for ARNI [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(3): 171-186
- [7] Mullens W, Martens P. Exploiting the natriuretic peptide pathway to preserve glomerular filtration in heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(6): S2213177918302178
- [8] Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(1): 5
- [9] Frazier WJ, Xue J, Luce WA, et al. MAPK signaling drives inflammation in LPS-stimulated cardiomyocytes: the route of crosstalk to G-protein coupled receptors [J]. *Plos One*, 2017, 7: e50071
- [10] Xiangjun Y, Jie H, Tingbo J, et al. Characteristics of single Ca⁺ channel kinetics in feline hypertrophied ventricular myocytes [J]. *Chin Med J*, 2002, 115(4): 502-508
- [11] Yan GX, Rials SJ, Wu Y, et al. Ventricular hypertrophy amplifies transmural repolarization dispersion and induces early afterdepolarization [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(5): H1968-1975
- [12] Ferreira JC, Mochly Rosen D, Boutidir M. Regulation of cardiac excitability by protein kinase C isozymes [J]. *Front Biosci*, 2012, 4: 532-546
- [13] Ei Khoury N, Mathieu S, Fiset CE. Interleukin-1 beta reduces L-type Ca⁺ current through protein kinase C epsilon activation in mouse heart [J]. *J Biological Chem*, 2014, 289: 21896-21908
- [14] Van Rijen H V, Van Veen TA, Gros D, et al. Connexins and cardiac arrhythmias [J]. *Adv Cardiol*, 2006, 42: 150-160
- [15] Dhein S, Krusemann K, Schaefer T. Effects of the gap junction uncoupler palmitoleic acid on the activation and repolarization wavefronts in isolated rabbit hearts [J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 128(7): 1375-1384
- [16] DHEIN S, KRUSEMAN K, Schaefer T. Effects of the gap junction uncoupler palmitoleic acid on the activation and repolarization wavefronts in isolated rabbit hearts [J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 128(7): 1375-1384
- [17] Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, et al. QT interval variables from 24 hours electrocardiography and two year risk of sudden death [J]. *Br Heart J*, 1993, 70(1): 43-48
- [18] 倪明科, 张存善, 李连东, 等. 抗稀释仓肽对蛋白激酶 C 激动剂致心律失常作用的影响 [J]. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2010, 39 (5): 595-599
- [19] Lampe PD. Analyzing phorbol ester effects on gap junction communication: a dramatic inhibition of assembly [J]. *J Cell Biol*, 1994, 127(6): 1895-1905
- [20] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure

- trial(PARADIGM-HF) [J].*Eur J Heart Fail*, 2013, 15(9): 1062 - 1073
- [21] Sarrias A, Bayes -Genis A. Is sacubitril valsartan (also) an antiarrhythmic drug [J]. *Circulation*, 2018, 138(6): 551-553
- [22] Zanobini M, Dello Russo A, Saccocci M, et al. Endomyocardial biopsy guided by intracardiac echocardiography as a key step in intracardiac mass diagnosis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 15
- [23] De Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3): 395-402.
- [24] Li-Wei Lo, Yu-Hui Chou, Shin-Huei Liu, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition prevents heart failure induced arrhythmogenesis through reverse electrical remodeling [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(5): S495-S496
- [25] 孙亚洲, 刘韬, 石少波等. 沙库巴曲缬沙坦对应激性心脏病大鼠室性心律失常的影响及机制 [J]. *临床基础研究*, 2022, 4 期 39 (4) 265-269
- [26] Calvieri C, Rubattu S, Volpe M. Molecular mechanisms underlying cardiac antihypertrophic and antifibrotic effects of natriuretic peptides [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90(1): 5-13

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS